

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Perindopril Pensa 4 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 4 mg di perindopril ter-butilamina, equivalenti a 3,546 mg di perindopril come sale di sodico ed equivalenti a 3,338 mg di perindopril.

Ogni compressa contiene 60,585 mg di lattosio anidro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Comprese di colore da bianco a crema, di forma oblunga, con una rima su ciascun lato. La rima è presente unicamente al fine di facilitare la rottura della compressa per semplificarne la deglutizione e non per suddividerla in dosi uguali.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione:

Trattamento dell'ipertensione.

Insufficienza cardiaca:

Trattamento sintomatico dell'insufficienza cardiaca.

Coronopatia stabile:

Riduzione del rischio di eventi cardiaci in pazienti con trascorsi di infarti miocardici e/o rivascularizzazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per uso orale.

È preferibile assumere il perindopril una volta al giorno al mattino prima del pasto.

Il dosaggio dovrebbe essere stabilito in base al profilo del paziente (vedere sezione 4.4) e della risposta pressoria.

Ipertensione:

Perindopril può essere utilizzato in monoterapia o in combinazione con altri tipi di terapie anti-ipertensive.

Il dosaggio raccomandato per iniziare la terapia è di 4 mg una volta al giorno al mattino.

Pazienti con un sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivato (in particolare ipertensione renovascolare, deplezione idrosalina, scompenso cardiaco o ipertensione grave) potrebbero subire una eccessiva diminuzione della pressione arteriosa dopo l'assunzione della

prima dose. In questi pazienti è raccomandato un dosaggio iniziale più basso e l'inizio del trattamento deve avvenire sotto il diretto controllo del medico.

La dose potrebbe essere aumentata a 8 mg giornalieri dopo un mese di trattamento.

All'inizio della terapia con perindopril potrebbe verificarsi un'ipotensione sintomatica, la cui insorgenza è più probabile in pazienti in trattamento con medicinali diuretici. Viene quindi raccomandata prudenza dato che questi pazienti potrebbero presentare deplezione idrosalina.

Se possibile il diuretico deve essere interrotto nei 2 – 3 giorni antecedenti l'inizio della terapia con il perindopril (vedere sezione 4.4).

In pazienti ipertesi per cui non è possibile smettere l'uso del diuretico, la terapia con il perindopril deve essere iniziata con un dosaggio di 2 mg. La funzione renale e i livelli ematici di potassio devono essere inoltre monitorati. Il dosaggio successivo di perindopril deve essere regolato in funzione della risposta pressoria. Nel caso in cui fosse necessario, la terapia con il diuretico può essere quindi ripresa.

Nei pazienti anziani il trattamento deve essere iniziato con un dosaggio più basso che può essere progressivamente aumentato fino a 4 mg dopo un mese e successivamente ad 8 mg, se necessario in funzione della funzionalità renale (vedere tabella sotto riportata).

Insufficienza cardiaca sintomatica:

E' raccomandabile che il perindopril, generalmente associato a diuretici non risparmiatori del potassio e/o beta-bloccanti, venga assunto sotto stretta supervisione del medico, iniziando con un dosaggio basso al mattino. Questa dose può essere aumentata dopo 2 settimane a 4 mg una volta al giorno, se tollerata. La definizione del dosaggio deve essere basata sulla risposta clinica individuale del paziente.

In caso di grave insufficienza cardiaca e in altri pazienti considerati ad elevato rischio (come nel caso di pazienti con ridotta funzionalità renale e con la tendenza a presentare squilibri elettrolitici, o di pazienti sottoposti a concomitante trattamento con diuretici e/o trattamento con agenti vasodilatatori), il trattamento deve essere iniziato sotto attenta supervisione (vedere sezione 4.4).

Nei pazienti ad elevato rischio di ipotensione sintomatica, quali pazienti che presentano deplezione idrosalina in presenza o meno di iponatremia, o pazienti sottoposti ad una drastica terapia diuretica, questi disturbi devono essere corretti, se possibile, prima dell'inizio del trattamento con il perindopril. La pressione arteriosa, la funzionalità renale e il potassio sierico devono essere attentamente monitorati, sia prima che durante il trattamento con il perindopril (vedere sezione 4.4).

Coronopatia stabile:

Il perindopril deve essere introdotto con un dosaggio giornaliero di 4 mg una volta al giorno per due settimane, e successivamente aumentato a 8 mg una volta al giorno in base alla funzionalità renale e solo nel caso in cui il dosaggio da 4 mg sia ben tollerato.

I pazienti anziani devono assumere un dosaggio inferiore a 4 mg una volta al giorno per una settimana, successivamente 4 mg una volta al giorno nella settimana successiva, prima di aumentare il dosaggio fino a 8 mg giornalieri, sempre tenendo in considerazione la funzionalità renale (vedere la Tabella 1 "Definizione del dosaggio in caso di insufficienza renale"). Il dosaggio deve essere aumentato solo nel caso in cui il precedente dosaggio inferiore è ben tollerato.

Definizione del dosaggio in caso di insufficienza renale:

Il dosaggio nei pazienti che presentano una ridotta funzionalità renale deve essere basato sulla clearance della creatinina, come indicato nella tabella 1 sotto riportata:

Tabella 1: Definizione del dosaggio in caso insufficienza renale:

Clearance della creatinina (ml/min)	Dosaggio consigliato
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg al giorno
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg al giorno
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg a giorni alterni
Pazienti in emodialisi*, $Cl_{CR} < 15$	2 mg il giorno della dialisi

* La clearance della dialisi per perindopril è di 70 ml/min. Per i pazienti in emodialisi, il dosaggio deve essere assunto dopo la dialisi.

Definizione del dosaggio in caso di insufficienza epatica:

Non è necessario alcun adeguamento del dosaggio in pazienti affetti da insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 5.2).

Bambini e adolescenti (di età inferiore a 18 anni):

Non è stata stabilita l'efficacia e la sicurezza dell'uso in bambini e adolescenti. Pertanto, l'utilizzo in questi pazienti non è raccomandato.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al perindopril o uno qualsiasi degli eccipienti contenuti nella compressa o a qualsiasi altro ACE-inibitore;
- Storia di angioedema associato a precedente terapia con ACE-inibitori;
- Angioedema ereditario o idiopatico;
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4 e 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Coronopatia stabile:

Se si verifica un episodio di angina pectoris (più o meno grave) durante il primo mese di trattamento con il perindopril, è necessario effettuare un'attenta rivalutazione del rapporto rischio/beneficio, prima di proseguire il trattamento.

Ipotensione:

Gli ACE-inibitori possono provocare un abbassamento della pressione arteriosa. L'ipotesione sintomatica è osservata raramente in pazienti affetti da ipertensione non complicata e si verifica più verosimilmente in pazienti sottoposti a deplezione di volume, come ad esempio in seguito a terapia diuretica, riduzione del sale nella dieta, dialisi, diarrea o vomito, o pazienti colpiti da ipertensione renina-dipendente grave (vedere paragrafo 4.5 e paragrafo 4.8). Nei pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, accompagnata o meno da insufficienza renale, è stata osservata ipotensione sintomatica. Questo può verificarsi con maggior probabilità in quei pazienti che sono affetti da una insufficienza cardiaca più grave, come avviene con l'uso di dosi elevate di diuretici dell'ansa, iponatremia o alterata funzionalità renale. Nei pazienti a maggior rischio di ipotensione sintomatica l'inizio della terapia e la definizione del dosaggio devono essere opportunamente monitorati (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 4.8). Considerazioni analoghe valgono anche nei pazienti affetti da cardiopatie ischemiche o malattie cerebrovascolari, per i quali una diminuzione eccessiva della pressione potrebbe causare l'insorgenza di un infarto miocardico o di un evento cerebrovascolare.

In caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve ricevere un'infusione endovenosa con una soluzione fisiologica (sodio cloruro 0,9%). Una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una controindicazione per l'assunzione di ulteriori dosi che possono essere generalmente somministrate senza difficoltà qualora la pressione arteriosa sia aumentata in seguito all'incremento della volemia.

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, normo- o ipotesa, può verificarsi un ulteriore abbassamento della pressione sistemica. Questo effetto è tuttavia predicibile e solitamente non rappresenta un motivo per cessare il trattamento. Se l'ipotensione diventa sintomatica, una riduzione del dosaggio o l'interruzione dell'uso di perindopril potrebbe essere necessario.

Stenosi dell'aorta e della valvola mitralica/cardiomiopatia ipertrofica:

Come per gli altri ACE-inibitori, il perindopril deve essere somministrato con cautela ai pazienti affetti da stenosi della valvola mitralica e ostruzione dell'efflusso del ventricolo sinistro, come nel caso di stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica.

Compromissione della funzionalità renale:

In caso di compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina <60 ml/min), il dosaggio iniziale del perindopril deve essere regolato in funzione della clearance della creatinina del paziente (vedi paragrafo 4.2) e, successivamente, in funzione della risposta del paziente al trattamento. Il monitoraggio costante del potassio e della creatinina sono parte della normale prassi medica per questi pazienti (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, l'ipotensione derivante dall'inizio della terapia con ACE-inibitori può portare ad ulteriore deterioramento della funzionalità renale. E' stata osservata in questo caso una insufficienza renale acuta, generalmente reversibile.

In alcuni pazienti affetti da stenosi arteriosa renale bilaterale o da stenosi all'arteria in caso di rene solitario, che sono stati trattati con ACE-inibitori, si sono verificati aumenti dell'uremia e di creatinina serica, solitamente reversibili dopo l'interruzione della terapia. Questo evento è particolarmente probabile in pazienti affetti da insufficienza renale. In caso di ipertensione renovascolare inoltre aumenta il rischio di ipotensione grave e insufficienza renale. In questi pazienti il trattamento deve essere iniziato sotto la stretta supervisione medica con un basso dosaggio e con un'accurata titolazione della dose. Poiché il trattamento con i diuretici potrebbe essere un fattore che contribuisce a quanto indicato sopra, il paziente deve interrompere la terapia e la funzionalità renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con il perindopril.

In alcuni pazienti ipertesi, senza apparenti patologie renali pre-esistenti, è stato osservato un aumento di uremia e creatinina serica, generalmente transitorio e di lieve intensità, specialmente quando il perindopril è stato somministrato in concomitanza con un diuretico. Questo si verifica più probabilmente in pazienti con una preesistente insufficienza renale. In questi casi una riduzione del dosaggio e/o l'interruzione del diuretico e/o del perindopril può essere necessaria.

Pazienti in emodialisi:

Reazioni anafilattoidi sono state riscontrate in pazienti sottoposti a dialisi con membrane ad elevato flusso e trattati in parallelo con un ACE-inibitore. Per questi pazienti bisogna considerare l'utilizzo di un tipo diverso di membrana per dialisi o una classe differente di agenti anti-ipertensivi.

Trapianto renale:

Non è stato sperimentato l'uso del perindopril in pazienti recentemente sottoposti a trapianto del rene.

Ipersensibilità/Angioedema:

In pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso il perindopril, è stato raramente osservato angioedema del viso, estremità, labbra, mucose, lingua, glottide e/o laringe (vedi paragrafo 4.8). Ciò può verificarsi in qualsiasi momento della terapia. In questi casi l'uso del perindopril deve essere

immediatamente interrotto e deve essere iniziato un appropriato monitoraggio, che deve essere protratto fino alla completa risoluzione dei sintomi insorti. Nei casi in cui il gonfiore sia limitato solamente a viso e labbra, questo si risolve senza trattamento, sebbene l'uso di antistaminici è risultato utile nell'alleviare i sintomi.

L'angioedema associato all'edema laringeo può essere fatale. Nel caso in cui siano coinvolte la lingua, la glottide o la laringe, fino al punto di causare l'ostruzione delle vie aeree, una terapia di emergenza deve essere prontamente effettuata. Questo può comprendere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento dell'apertura delle vie aeree. Il paziente deve rimanere sotto stretta sorveglianza medica fino alla completa e stabile risoluzione dei sintomi.

Nei pazienti di colore è stato osservato un aumento maggiore del tasso di angioedema dovuto agli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina rispetto ai soggetti di altre razze.

I pazienti con anamnesi di angioedema non correlato alla terapia con ACE-inibitori potrebbero avere un maggior rischio di angioedema durante il trattamento con ACE-inibitori (vedere paragrafo 4.3).

In rari casi è stato osservato un angioedema intestinale in pazienti trattati con ACE-inibitori. Questi pazienti presentavano dolore addominale (in presenza o meno di nausea o vomito); in alcuni casi non si è verificato inizialmente un angioedema facciale e i livelli di C-1 esterasi erano nella norma. L'angioedema è stato diagnosticato tramite procedure quali scansione CT addominale, o ultrasuoni o durante chirurgia e i sintomi si sono risolti dopo aver smesso l'uso dell'ACE-inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale di pazienti che assumono ACE-inibitori e che presentano dolore addominale.

Reazioni anafilattoidi durante aferesi di lipoproteine a bassa densità (LDL):

Raramente i pazienti che assumono gli ACE-inibitori durante l'aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato sviluppano reazioni anafilattoidi potenzialmente fatali. Queste reazioni sono state scongiurate sospendendo temporaneamente la terapia con ACE-inibitore prima di iniziare ogni aferesi.

Reazioni anafilattiche durante desensibilizzazione:

Alcuni pazienti che assumono ACE-inibitori durante trattamenti di desensibilizzazione (per esempio al veleno di imenotteri) hanno manifestato reazioni anafilattoidi. Queste reazioni sono state evitate con la momentanea sospensione della somministrazione degli ACE-inibitori, ma si sono ripresentate in seguito a riesposizione accidentale.

Insufficienza epatica:

Raramente gli ACE-inibitori sono stati associati ad una sindrome che inizia con ittero colestatico e progredisce fino a necrosi epatica fulminante e (talvolta) fino alla morte. Il meccanismo di questa sindrome non è stato chiarito. I pazienti che hanno sviluppato ittero o elevati aumenti degli enzimi epatici devono interrompere l'utilizzo dell'ACE-inibitore ed essere sottoposti ad un controllo medico adeguato (vedere paragrafo 4.8).

Neutropenia/Agranulocitosi/Trombocitopenia/Anemia:

In pazienti che assumono ACE-inibitori sono state osservate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. Nei casi di normale funzionalità renale ed in assenza di altre complicanze, la neutropenia si verifica raramente. Il perindopril deve essere usato con estrema cautela nei pazienti con collagenopatia vascolare, in terapia immunosoppressiva, in trattamento con allopurinolo o procainamide, o che presentino un insieme di questi fattori complicanti, specialmente se affetti da una preesistente compromissione della funzionalità renale. Alcuni di questi pazienti sviluppano gravi infezioni che, in alcuni casi, non hanno risposto a una terapia intensiva con antibiotici. Se il perindopril è utilizzato in questi pazienti, è opportuno effettuare un controllo periodico della conta leucocitaria e informare i pazienti della necessità di segnalare eventuali segni di infezione (*ad es. mal di gola, febbre*).

Razza:

Nei pazienti di colore è stata osservata un maggiore incidenza di angioedema rispetto agli altri pazienti.

Come per altri ACE-inibitori, il perindopril sembrerebbe essere meno efficace nel ridurre la pressione arteriosa nei pazienti di colore, possibilmente a causa di una maggior prevalenza di stati di bassi livelli di renina nella popolazione ipertesa di colore.

Tosse:

È stato osservato l'insorgere di tosse in seguito all'uso degli ACE-inibitori. Tipicamente la tosse risulta non produttiva, persistente, e si risolve dopo la sospensione della terapia. La tosse indotta dagli ACE-inibitori deve essere considerata nell'ambito della diagnosi differenziale della tosse.

Chirurgia/Anestesia:

In pazienti che devono essere sottoposti a rilevanti interventi chirurgici o durante l'anestesia con agenti che causano ipotensione, il perindopril può bloccare la formazione di angiotensina II in seguito al rilascio compensativo di renina. Il trattamento deve essere sospeso un giorno prima dell'operazione. Se si verifica ipotensione riconducibile a questo meccanismo, questa può essere corretta mediante aumento della volemia.

Iperkalemia:

Si sono riscontrati aumenti dei livelli sierici di potassio in alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, perindopril compreso. Fattori di rischio per l'insorgere dell'iperkalemia includono insufficienza renale, peggioramento della funzionalità renale, età (maggiore di 70 anni), diabete mellito, eventi intercorsi quali disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e uso concomitante di diuretici risparmiatori del potassio (ad es. spironolattone, eplerenone, triamterene, amiloride), uso di integratori di potassio o sostituti del sale che contengono potassio. Sono inoltre più a rischio quei pazienti che assumono altri farmaci associati all'aumento del potassio serico (ad es. eparina). L'uso di integratori per il potassio, di diuretici risparmiatori del potassio, o l'uso di sostituti del sale contenenti potassio nei pazienti con insufficienza renale può portare all'iperkalemia, la quale può causare serie aritmie, spesso fatali. Se l'uso concomitante dei medicinali suddetti fosse ritenuto opportuno, si raccomanda il monitoraggio regolare del potassio sierico (vedere sezione 4.5).

Pazienti diabetici:

In pazienti diabetici trattati con antidiabetici orali o insulina, il controllo della glicemia deve essere tenuto sotto stretto monitoraggio nel primo mese di trattamento con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.5).

Litio:

Il trattamento concomitante con litio e perindopril non è generalmente consigliato (vedere paragrafo 4.5).

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio:

La combinazione di perindopril e diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio non è generalmente consigliato (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza:

La terapia con ACE-inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. A meno che la continuazione della terapia con ACE-inibitori sia ritenuta essenziale, le pazienti che intendono iniziare una gravidanza devono passare ad un trattamento anti-ipertensivo alternativo, per il quale sia stato comprovato il profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza.

Qualora venga diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se necessario, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Eccipienti:

A causa della presenza di lattosio, i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o deficienza di Lapp lattasi non devono assumere il medicinale.

4.5 Interazioni con altri prodotti medicinali e altri tipi di interazione

Diuretici:

In pazienti in terapia diuretica e in particolare pazienti sottoposti a deplezione di volume e/o di sale, si può verificare un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa dopo l'inizio della terapia con ACE-inibitori. La possibilità di insorgenza di effetti ipotensivi può essere ridotta con la sospensione del diuretico, con l'aumento della volemia o con l'assunzione di sale prima di iniziare la terapia ad un dosaggio ridotto e progressivamente crescente del perindopril.

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio:

Sebbene i livelli sierici di potassio rimangano solitamente entro i normali limiti, in alcuni pazienti trattati con il perindopril si può manifestare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori di potassio (ad es. spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale che contengono potassio possono indurre aumenti significativi del potassio sierico. Il trattamento concomitante con il perindopril e i medicinali sopra menzionati non è di conseguenza raccomandato (vedere paragrafo 4.4). Nel caso in cui venga indicato un uso concomitante giustificato da una dimostrata ipokaliemia, si raccomanda estrema cautela e uno stretto monitoraggio del potassio sierico.

Litio:

Sono stati osservati aumenti reversibili nelle concentrazioni sieriche di litio ed episodi di tossicità durante la somministrazione concomitante di litio e di ACE-inibitori. L'impiego concomitante di diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità indotta da litio e incrementare ulteriormente il rischio già elevato di effetti tossici indotti da litio associato agli ACE-inibitori. L'impiego del perindopril in associazione con il litio non è consigliato, ma, qualora l'associazione fosse necessaria, si deve eseguire un accurato monitoraggio dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), inclusa aspirina ≥ 3 g/die:

Una diminuzione dell'effetto anti-ipertensivo può verificarsi qualora un ACE-inibitore venga somministrato contemporaneamente ad un farmaco anti-infiammatorio non steroideo (ad es. acido acetilsalicilico in regime di dosaggio anti-infiammatorio, inibitori della COX-2 e FANS non selettivi). Inoltre, l'uso concomitante di FANS e ACE-inibitori può determinare un aumento del rischio di peggioramento della funzionalità renale, fino ad una possibile insufficienza renale acuta e ad un aumento del potassio sierico, specialmente in pazienti con pre-esistente bassa funzionalità renale. Tale combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere idratati adeguatamente e la funzionalità renale deve essere monitorata dopo l'inizio di tale terapia, e successivamente, a intervalli regolari.

Agenti antipertensivi e vasodilatatori:

L'uso concomitante di questi medicinali può aumentare gli effetti ipotensivi del perindopril. L'impiego concomitante di nitroglicerina e altri nitrati, o altri vasodilatatori, può ulteriormente ridurre la pressione arteriosa.

Agenti antidiabetici:

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e di antidiabetici (insuline, medicinali ipoglicemizzanti orali) può aumentare l'effetto ipoglicemizzante con conseguente rischio di ipoglicemia. Questo fenomeno sembra verificarsi con maggiore probabilità durante le prime settimane di terapia combinata e nei pazienti con insufficienza renale.

Antidepressivi triciclici/Antipsicotici/Anestetici:

L'uso concomitante di alcuni prodotti medicinali anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici con gli ACE-inibitori può indurre un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.4).

Simpaticomimetici:

I medicinali simpaticomimetici possono ridurre l'effetto anti-ipertensivo degli ACE-inibitori.

Acido acetilsalicilico, trombolitici, beta-bloccanti, nitrati:

Il perindopril può essere assunto in concomitanza con acido acetilsalicilico (quando usato come trombolitico), trombolitici, beta-bloccanti e/o nitrati.

Oro:

Reazioni nitritoidi (i cui sintomi includono iperemia del viso, nausea, vomito e ipotensione) sono stati raramente osservati in pazienti in terapia con sali d'oro iniettabili (aurotiomalato di sodio) e concomitante terapia con ACE inibitori, incluso il perindopril.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza:

L'uso degli ACE-inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli ACE-inibitori è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve incremento del rischio.

A meno che la continuazione del trattamento con gli ACE-inibitori sia considerata indispensabile, le pazienti che intendono iniziare una gravidanza devono passare ad un trattamento anti-ipertensivo alternativo, per il quale sia stato comprovato il profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza.

Qualora venga diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se necessario, deve essere iniziata una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione ad ACE-inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia). (Vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE-inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto ACE-inibitori devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento:

Dato che non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Perindopril Pensa durante l'allattamento, Perindopril Pensa non è raccomandato e sono da preferirsi trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di neonati o prematuri.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Perindopril Pensa non interferisce direttamente sulla capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Tuttavia, in alcuni pazienti possono manifestarsi reazioni individuali riconducibili alla bassa pressione arteriosa, specialmente all'inizio del trattamento o in combinazione con altri medicinali anti-ipertensivi.

Di conseguenza la capacità di guidare veicoli o usare macchinari potrebbe risultare compromessa.

4.8 Effetti indesiderati

Durante il trattamento con il perindopril sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati, che sono stati classificati in base alla seguente frequenza:

molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rari ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) molto rari ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

	Comuni	Non comuni	Molto rare	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico			Diminuzione dell'emoglobina e dell'ematocrito, trombocitopenia, leucopenia/neutropenia, e casi di agranulocitosi o pancitopenia. In pazienti affetti da insufficienza congenita di G6PDH, sono stati riportati casi molto rari di anemia emolitica (vedere paragrafo 4.4).	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).
Disturbi psichiatrici		Disturbi dell'umore o del sonno		
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa, capogiri, vertigine, parestesia		Confusione	
Patologie oculari	Disturbi visivi			
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Acufene			
Patologie vascolari	Ipotensione e effetti correlati all'ipotensione		Ictus, riconducibile probabilmente a eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4).	Vasculite
Patologie cardiache			Aritmia, angina pectoris e infarto miocardico riconducibile probabilmente a eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4).	

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse, dispnea	Broncospasmo	Polmonite eosinofila, rinite	
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito, dolore addominale, disgeusia, dispepsia, diarrea, costipazione	Secchezza delle fauci	Pancreatite	
Patologie epatobiliari			Epatite sia citolitica o colestatica (vedere paragrafo 4.4).	
Patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea, prurito	Angioedema di viso, estremità, labbra, mucose, lingua, glottide e/o laringe, orticaria (vedere paragrafo 4.4).	Eritema multiforme	
Patologie muscoloscheletriche e del tessuto connettivo	Crampi muscolari			
Patologie renali e urinarie		Insufficienza renale	Insufficienza renale acuta	
Patologie del sistema riproduttivo e della mammella		Impotenza		
Patologie generali	Astenia	Sudorazione eccessiva		

Esami diagnostici:

Possono manifestarsi incrementi dell'urea ematica e della creatinina plasmatica, iperkalemia che scompare in seguito ad interruzione del trattamento, soprattutto in presenza di insufficienza renale, insufficienza cardiaca grave e ipertensione renovascolare.

In rari casi è stato evidenziato un aumento degli enzimi epatici e della bilirubina sierica.

Sperimentazioni cliniche:

Durante il periodo randomizzato dello studio EUROPA, sono state raccolte solo segnalazioni di eventi avversi gravi. Pochi pazienti hanno manifestato eventi avversi gravi: 16 (0,3%) dei 6.122 pazienti trattati con il perindopril e 12 (0,2%) dei 6.107 pazienti trattati con placebo. Tra i pazienti trattati con il perindopril, è stata osservata ipotensione in 6 pazienti, angioedema in 3 pazienti e arresto cardiaco improvviso in 1 paziente. Un numero maggiore di pazienti in trattamento con il perindopril, rispetto ai pazienti trattati con placebo, si è ritirato dallo studio a causa di tosse,

ipotensione o altra intolleranza al perindopril, pari a 6,0% (n=366) e a 2,1% (n=129), rispettivamente.

4.9 Sovradosaggio

I dati relativi al sovradosaggio nell'essere umano sono disponibili solo in maniera limitata. In caso di sovradosaggio i sintomi associati possono essere ipotensione, shock circolatorio, disturbi degli elettroliti, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiro, ansia e tosse.

Il trattamento consigliato nel sovradosaggio è l'infusione endovenosa di soluzione fisiologica (sodio cloruro 0,9%). In caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina con la testa rivolta verso il basso. Se possibile, si può considerare il trattamento con infusione di angiotensina II e/o l'iniezione endovenosa di catecolamine.

Il perindopril può essere eliminato dalla circolazione corporea mediante emodialisi (vedere paragrafo 4.4). Una terapia con pacemaker è indicata se la bradicardia è refrattaria alla terapia. I segni vitali, e le concentrazioni degli elettroliti sierici della creatinina devono essere monitorati frequentemente.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori, non associati, codice ATC: C09A A04.

Il perindopril è un inibitore dell'enzima che converte l'angiotensina I in angiotensina II (Enzima di Conversione dell'Angiotensina, ACE). L'enzima di conversione, o chinasi, è una esopeptidasi che consente sia la conversione di angiotensina I nel vasocostrittore angiotensina II, che la degradazione del vasodilatatore bradichinina in un eptapeptide inattivo. L'inibizione dell'ACE porta a una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di angiotensina II, che produce un aumento dell'attività plasmatica della renina (tramite inibizione del feedback negativo del rilascio di renina) e riduce la secrezione di aldosterone. Poiché l'enzima ACE inattiva la bradichinina, l'inibizione di tale enzima determina un aumento dell'attività dei sistemi circolanti e locali callicreina-chinina (e pertanto anche l'attivazione del sistema delle prostaglandine). È possibile che questo meccanismo contribuisca all'azione ipotensiva degli ACE-inibitori e che sia parzialmente responsabile di alcuni dei loro effetti collaterali (ad esempio, tosse).

Il perindopril agisce attraverso il suo metabolita attivo, il perindoprilato. Gli altri metaboliti non evidenziano inibizione dell'attività dell'enzima ACE *in vitro*.

Ipertensione:

Il perindopril è attivo per tutti i gradi di ipertensione: lieve, moderata, grave; si osserva una riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica, sia in posizione supina sia in posizione eretta.

Il perindopril riduce la resistenza vascolare periferica, portando quindi a una riduzione della pressione arteriosa. Di conseguenza, il flusso sanguigno periferico aumenta senza alcun effetto sulla frequenza cardiaca.

Di norma, il flusso sanguigno renale aumenta, mentre la velocità di filtrazione glomerulare (VFG) rimane invariata.

L'attività antipertensiva è massimale tra le 4 e le 6 ore dopo una dose singola e rimane costante per almeno 24 ore: gli effetti minimi corrispondono all'incirca all'87-100% degli effetti massimi.

La diminuzione della pressione arteriosa si verifica rapidamente. Nei pazienti che rispondono, la normalizzazione si raggiunge entro un mese e persiste senza insorgenza di tachifilassi.

L'interruzione del trattamento non causa un effetto di rimbalzo.
Il perindopril riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

È stato confermato che, nell'essere umano, il perindopril mostra proprietà vasodilatatorie. Migliora l'elasticità delle grandi arterie e diminuisce il rapporto media/lume delle piccole arterie.

Una terapia aggiuntiva con un diuretico tiazidico produce una sinergia di tipo additivo. La combinazione tra un ACE-inibitore e un diuretico tiazidico diminuisce anche il rischio di ipokalemia indotto da trattamento con i diuretici.

Insufficienza cardiaca:

Perindopril riduce il lavoro cardiaco tramite una diminuzione del pre-carico e del post-carico.

Studi condotti su pazienti con insufficienza cardiaca hanno dimostrato:

- diminuzione della pressione di riempimento ventricolare sinistro e destro;
- diminuzione della resistenza vascolare periferica totale;
- aumento della gittata cardiaca e indice cardiaco migliorato.

Nell'ambito di studi comparativi, la prima somministrazione di 2 mg di perindopril ter-butylamina a pazienti con insufficienza cardiaca da lieve a moderata non era associata a riduzione significativa della pressione arteriosa, se messa a confronto con placebo.

Pazienti affetti da coronaropatia arteriosa stabile:

Lo studio EUROPA è una sperimentazione clinica multicentrica, internazionale, randomizzata, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 4 anni.

Dodicimiladuecentodiciotto pazienti (12.218) di età superiore a 18 anni sono stati randomizzati con perindopril 8 mg (n=6.110) o placebo (n=6.108).

La popolazione in studio presentava evidenza di coronaropatia senza alcuna evidenza di segni clinici di insufficienza cardiaca. Nel complesso, il 90% dei pazienti aveva avuto in precedenza un infarto del miocardio e/o una precedente rivascolarizzazione coronaria. La maggior parte dei pazienti ricevevano il medicinale in studio, in aggiunta alla terapia convenzionale, inclusi inibitori piastrinici, agenti lipidi-riducenti e betabloccanti.

Il criterio di efficacia principale era quello composito di mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e/o arresto cardiaco con rianimazione efficace. Il trattamento con il perindopril ter-butylamina 8 mg (equivalente a 10 mg perindopril arginina) una volta al giorno ha determinato una riduzione assoluta significativa dell'endpoint primario di 1,9% (riduzione del rischio relativo del 20%, 95%CI [9,4; 28,61 - p<0,001]).

In pazienti con infarto del miocardio e/o rivascolarizzazione, è stata osservata una riduzione assoluta del 2,2% corrispondente a una RRR di 22,4% (95%CI [12,0; 31,61 - p<0,001]) nell'endpoint primario rispetto a placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione orale, l'assorbimento del perindopril è rapido e la concentrazione di picco è raggiunta entro 1 ora. L'emivita plasmatica del perindopril è di 1 ora.

Il perindopril è un pro-farmaco. Circa il 20% della quantità totale del perindopril assorbito raggiunge il circolo sanguigno sottoforma del metabolita attivo, il perindoprilato. Oltre al perindoprilato attivo, il perindopril dà luogo a cinque metaboliti, tutti inattivi. La concentrazione plasmatica di picco del perindoprilato si raggiunge entro le 3-4 ore.

Poiché l'assunzione di alimenti diminuisce la conversione a perindoprilato, e perciò la biodisponibilità, il perindopril deve essere somministrato per via orale in una dose singola mattutina prima del pasto.

E' stata dimostrata una correlazione lineare tra la dose di perindopril e la sua esposizione plasmatica.

Il volume di distribuzione è di circa 0,2 l/kg per il perindoprilato libero. Il legame alle proteine plasmatiche è del 20%, principalmente all'enzima di conversione dell'angiotensina, tuttavia in modo concentrazione-dipendente.

Il perindoprilato viene eliminato nelle urine, e l'emivita finale della frazione libera è di circa 17 ore, con il raggiungimento dello steady-state entro 4 giorni.

L'eliminazione del perindoprilato è ridotta nell'anziano, come anche nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale. Nell'insufficienza renale è auspicabile una regolazione del dosaggio a seconda del grado di compromissione (clearance della creatinina).

La clearance di dialisi del perindoprilato è pari a 70 ml/min.

Nel paziente cirrotico la cinetica di perindopril è modificata: la clearance epatica della molecola madre è ridotta della metà. Tuttavia, la quantità di perindoprilato formatasi non viene ridotta e non è pertanto necessaria alcuna regolazione della dose (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità orale cronica (su ratti e scimmie) l'organo bersaglio è il rene, con danno di tipo reversibile.

Non è stata osservata mutagenicità negli studi *in vitro* o *in vivo*.

Studi di tossicologia riproduttiva (su ratti, topi, conigli e scimmie) non hanno evidenziato segni di embriotossicità o teratogenicità. Tuttavia, la classe degli inibitori dell'enzima ACE ha mostrato un'induzione di effetti avversi sullo sviluppo tardivo del feto, determinando decesso fetale ed effetti congeniti in roditori e conigli: sono state osservate lesioni renali e aumento della mortalità peri- e post-natale.

Non è stata osservata carcinogenicità nell'ambito di studi a lungo termine condotti su ratti e topi.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio anidro;
Amido di mais;
Cellulosa microcristallina;
Talco;
Magnesio stearato (E470B).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a una temperatura superiore a 25°C. Conservare il prodotto nella confezione originale, per tenerlo al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister ALU – ALU:

Confezione:

30 compresse per astuccio, in blister ALU – ALU.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna precauzione particolare. Qualsiasi prodotto non utilizzato o suo scarto deve essere smaltito secondo i requisiti locali vigenti.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pensa Pharma S.p.A.
Via Ippolito Rosellini, 12
20124 Milano
Italia

8 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“4 mg compresse” – 30 compresse in blister AL/AL AIC n° 040971018/M

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

08/07/2011

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2011

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Perindopril Pensa 8 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 8 mg perindopril ter-butilamina, equivalenti a 7,092 mg perindopril come sale sodico (formato in situ) ed equivalenti a 6,676 mg di perindopril.

Ogni compressa contiene 121,171 mg di lattosio anidro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse di colore da bianco a crema, rotonde, biconvesse.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione:

Trattamento dell'ipertensione.

Coronopatia stabile:

Riduzione del rischio di eventi cardiaci in pazienti con trascorsi di infarti miocardici e/o rivascolarizzazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per uso orale.

È preferibile assumere il Perindopril una volta al giorno al mattino prima del pasto.

Il dosaggio dovrebbe essere stabilito in base al profilo del paziente (vedere sezione 4.4) e della risposta pressoria.

Non tutti i dosaggi riportati sono possibili con il prodotto relativo a questo RCP.

Ipertensione:

Perindopril può essere utilizzato in monoterapia o in combinazione con altri tipi di terapie anti-ipertensive.

Il dosaggio raccomandato per iniziare la terapia è di 4 mg una volta al giorno al mattino.

Pazienti con un sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivato (in particolare ipertensione renovascolare, deplezione idrosalina, scompenso cardiaco o ipertensione grave) potrebbero subire una eccessiva diminuzione della pressione arteriosa dopo l'assunzione della prima dose. In questi pazienti è raccomandato un dosaggio iniziale di 2 mg e l'inizio del trattamento deve avvenire sotto il diretto controllo del medico.

La dose potrebbe essere aumentata a 8 mg giornalieri dopo un mese di trattamento.

All'inizio della terapia con Perindopril potrebbe verificarsi un'ipotensione sintomatica, la cui insorgenza è più probabile in pazienti in trattamento con medicinali diuretici. Viene quindi raccomandata prudenza dato che questi pazienti potrebbero presentare deplezione idrosalina.

Se possibile il diuretico deve essere interrotto nei 2 – 3 giorni antecedenti l'inizio della terapia con il perindopril (vedere sezione 4.4).

In pazienti ipertesi per cui non è possibile smettere l'uso del diuretico, la terapia con il perindopril deve essere iniziata con un dosaggio di 2 mg. La funzione renale e i livelli ematici di potassio devono essere inoltre monitorati. Il dosaggio successivo di perindopril deve essere regolato in funzione della risposta pressoria. Nel caso in cui fosse necessario, la terapia con il diuretico può essere quindi ripresa.

Nei pazienti anziani il trattamento deve essere iniziato con un dosaggio di 2 mg che può essere progressivamente aumentato fino a 4 mg dopo un mese e successivamente fino a 8 mg, se necessario in funzione della funzionalità renale (vedere tabella sotto riportata).

Coronopatia stabile:

Il perindopril deve essere introdotto con un dosaggio giornaliero di 4 mg una volta al giorno per due settimane, e successivamente aumentato a 8 mg una volta al giorno in base alla funzionalità renale e solo nel caso in cui il dosaggio da 4 mg sia ben tollerato.

I pazienti anziani devono assumere un dosaggio di 2 mg una volta al giorno per una settimana, successivamente 4 mg una volta al giorno nella settimana successiva, prima di aumentare il dosaggio fino a 8 mg giornalieri, sempre tenendo in considerazione la funzionalità renale (vedere la Tabella 1 "Definizione del dosaggio in caso di insufficienza renale"). Il dosaggio deve essere aumentato solo nel caso in cui il precedente dosaggio inferiore sia ben tollerato.

Definizione del dosaggio in caso di insufficienza renale:

Il dosaggio nei pazienti che presentano una ridotta funzionalità renale deve essere basato sulla clearance della creatinina, come indicato nella tabella 1 sotto riportata:

Tabella 1: Definizione del dosaggio in caso insufficienza renale:

Clearance della creatinina (ml/min)	Dosaggio consigliato
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg al giorno
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg al giorno
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg a giorni alterni
Pazienti in emodialisi*, $Cl_{CR} < 15$	2 mg il giorno della dialisi

* La clearance della dialisi per perindopril è di 70 ml/min. Per i pazienti in emodialisi, il dosaggio deve essere assunto dopo la dialisi.

Definizione del dosaggio in caso di insufficienza epatica:

Non è necessario alcun adeguamento del dosaggio in pazienti affetti da insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 5.2).

Bambini e adolescenti (di età inferiore a 18 anni):

Non è stata stabilita l'efficacia e la sicurezza dell'uso in bambini e adolescenti. Pertanto, l'utilizzo in questi pazienti non è raccomandato.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al perindopril o uno qualsiasi degli eccipienti contenuti nella compressa o a qualsiasi altro ACE-inibitore;
- Storia di angioedema associato a precedente terapia con ACE-inibitori;
- Angioedema ereditario o idiopatico;
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4 e 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Coronopatia stabile:

Se si verifica un episodio di angina pectoris (più o meno grave) durante il primo mese di trattamento con il perindopril, è necessario effettuare un'attenta rivalutazione del rapporto rischio/beneficio, prima di proseguire il trattamento.

Ipotensione:

Gli ACE-inibitori possono provocare un abbassamento della pressione arteriosa. L'ipotensione sintomatica è osservata raramente in pazienti affetti da ipertensione non complicata e si verifica più verosimilmente in pazienti sottoposti a deplezione di volume, come ad esempio in seguito a terapia diuretica, riduzione del sale nella dieta, dialisi, diarrea o vomito, o pazienti colpiti da ipertensione renina-dipendente grave (vedere paragrafo 4.5 e paragrafo 4.8). Nei pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, accompagnata o meno da insufficienza renale, è stata osservata ipotensione sintomatica. Questo può verificarsi con maggior probabilità in quei pazienti che sono affetti da una insufficienza cardiaca più grave, come avviene con l'uso di dosi elevate di diuretici dell'ansa, iponatriemia o alterata funzionalità renale. Nei pazienti a maggior rischio di ipotensione sintomatica l'inizio della terapia e la definizione del dosaggio devono essere opportunamente monitorati (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 4.8). Considerazioni analoghe valgono anche nei pazienti affetti da cardiopatie ischemiche o malattie cerebrovascolari, per i quali una diminuzione eccessiva della pressione potrebbe causare l'insorgenza di un infarto miocardico o di un evento cerebrovascolare.

In caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve ricevere un'infusione endovenosa con una soluzione fisiologica (sodio cloruro 0,9%). Una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una controindicazione per l'assunzione di ulteriori dosi che possono essere generalmente somministrate senza difficoltà qualora la pressione arteriosa sia aumentata in seguito all'incremento della volemia.

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, normo- o ipotesia, può verificarsi un ulteriore abbassamento della pressione sistemica. Questo effetto è tuttavia predicibile e solitamente non rappresenta un motivo per cessare il trattamento. Se l'ipotensione diventa sintomatica, una riduzione del dosaggio o l'interruzione dell'uso di perindopril potrebbe essere necessario.

Stenosi dell'aorta e della valvola mitralica/cardiomiopatia ipertrofica:

Come per gli altri ACE-inibitori, il perindopril deve essere somministrato con cautela in pazienti affetti da stenosi della valvola mitralica e ostruzione dell'efflusso del ventricolo sinistro, come nel caso di stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica.

Compromissione della funzionalità renale:

In caso di compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina <60 ml/min), il dosaggio iniziale del perindopril deve essere regolato in funzione della clearance della creatinina del paziente (vedi paragrafo 4.2) e, successivamente, in funzione della risposta del paziente al trattamento. Il monitoraggio costante del potassio e della creatinina sono parte della normale prassi medica per questi pazienti (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, l'ipotensione derivante dall'inizio della terapia con ACE-inibitori può portare ad ulteriore deterioramento della funzionalità renale. E' stata osservata in questo caso una insufficienza renale acuta, generalmente reversibile.

In alcuni pazienti affetti da stenosi arteriosa renale bilaterale o di stenosi all'arteria in caso di rene solitario, che sono stati trattati con ACE-inibitori, si sono verificati aumenti dell'uremia e di creatinina serica, solitamente reversibili dopo l'interruzione della terapia. Questo evento è particolarmente probabile in pazienti affetti da insufficienza renale. In caso di ipertensione renovascolare inoltre aumenta il rischio di ipotensione grave e insufficienza renale. In questi pazienti il trattamento deve essere iniziato sotto la stretta supervisione medica con un basso dosaggio e con un'accurata titolazione della dose. Poiché il trattamento con i diuretici potrebbe essere un fattore che contribuisce a quanto indicato sopra, il paziente deve interrompere la terapia e la funzionalità renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con il perindopril.

In alcuni pazienti ipertesi, senza apparenti patologie renali pre-esistenti, è stato osservato un aumento di uremia e creatinina serica, generalmente transitorio e di lieve intensità, specialmente quando il perindopril è stato somministrato in concomitanza con un diuretico. Questo si verifica più probabilmente in pazienti con una preesistente insufficienza renale. In questi casi una riduzione del dosaggio e/o l'interruzione del diuretico e/o del perindopril può essere necessaria.

Pazienti in emodialisi:

Reazioni anafilattoidi sono state riscontrate in pazienti sottoposti a dialisi con membrane ad elevato flusso e trattati in parallelo con un ACE-inibitore. Per questi pazienti bisogna considerare l'utilizzo di un tipo diverso di membrana per dialisi o una classe differente di agenti anti-ipertensivi.

Trapianto renale:

Non è stato sperimentato l'uso del perindopril in pazienti recentemente sottoposti a trapianto del rene.

Ipersensibilità/Angioedema:

In pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso il perindopril, è stato raramente osservato angioedema del viso, estremità, labbra, mucose, lingua, glottide e/o laringe (vedi paragrafo 4.8). Ciò può verificarsi in qualsiasi momento della terapia. In questi casi l'uso del perindopril deve essere immediatamente interrotto e deve essere iniziato un appropriato monitoraggio, che deve essere protratto fino alla completa risoluzione dei sintomi insorti. Nei casi in cui il gonfiore sia limitato solamente a viso e labbra, questo si risolve senza trattamento, sebbene l'uso di antistaminici è risultato utile nell'alleviare i sintomi.

L'angioedema associato all'edema laringeo può essere fatale. Nel caso in cui siano coinvolte la lingua, la glottide o la laringe, fino al punto di causare l'ostruzione delle vie aeree, una terapia di emergenza deve essere prontamente effettuata. Questo può comprendere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento dell'apertura delle vie aeree. Il paziente deve rimanere sotto stretta sorveglianza medica fino alla completa e stabile risoluzione dei sintomi.

Nei pazienti di colore è stato osservato un aumento maggiore del tasso di angioedema dovuto agli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina rispetto ai soggetti di altre razze.

I pazienti con anamnesi di angioedema non correlato alla terapia con ACE-inibitori potrebbero avere un maggior rischio di angioedema durante il trattamento con ACE-inibitori (vedere paragrafo 4.3).

In rari casi è stato osservato un angioedema intestinale in pazienti trattati con ACE-inibitori. Questi pazienti presentavano dolore addominale (in presenza o meno di nausea o vomito); in alcuni casi non si è verificato inizialmente un angioedema facciale e i livelli di C-1 esterasi erano nella norma. L'angioedema è stato diagnosticato tramite procedure quali scansione CT addominale, o ultrasuoni o durante chirurgia e i sintomi si sono risolti dopo aver smesso l'uso dell'ACE-inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale di pazienti che assumono ACE-inibitori e che presentano dolore addominale.

Reazioni anafilattoidi durante aferesi di lipoproteine a bassa densità (LDL):

Raramente i pazienti che assumono gli ACE-inibitori durante l'aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato sviluppano reazioni anafilattoidi potenzialmente fatali. Queste reazioni sono state scongiurate sospendendo temporaneamente la terapia con ACE-inibitore prima di iniziare ogni aferesi.

Reazioni anafilattiche durante desensibilizzazione:

Alcuni pazienti che assumono ACE-inibitori durante trattamenti di desensibilizzazione (per esempio al veleno di imenotteri) hanno manifestato reazioni anafilattoidi. Queste reazioni sono state evitate con la momentanea sospensione della somministrazione degli ACE-inibitori, ma si sono ripresentate in seguito a riesposizione accidentale.

Insufficienza epatica:

Raramente gli ACE-inibitori sono stati associati ad una sindrome che inizia con ittero colestatico e progredisce fino a necrosi epatica fulminante e (talvolta) fino alla morte. Il meccanismo di questa sindrome non è stato chiarito. I pazienti che hanno sviluppato ittero o elevati aumenti degli enzimi epatici devono interrompere l'utilizzo dell'ACE-inibitore ed essere sottoposti ad un controllo medico adeguato (vedere paragrafo 4.8).

Neutropenia/Agranulocitosi/Trombocitopenia/Anemia:

In pazienti che assumono ACE-inibitori sono state osservate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. Nei casi di normale funzionalità renale ed in assenza di altre complicanze, la neutropenia si verifica raramente. Il perindopril deve essere usato con estrema cautela nei pazienti con collagenopatia vascolare, in terapia immunosoppressiva, in trattamento con allopurinolo o procainamide, o che presentino un insieme di questi fattori complicanti, specialmente se affetti da una preesistente compromissione della funzionalità renale. Alcuni di questi pazienti sviluppano gravi infezioni che, in alcuni casi, non hanno risposto a una terapia intensiva con antibiotici. Se il perindopril è utilizzato in questi pazienti, è opportuno effettuare un controllo periodico della conta leucocitaria e informare i pazienti della necessità di segnalare eventuali segni di infezione (*ad es. mal di gola, febbre*).

Razza:

Nei pazienti di colore è stata osservata un maggiore incidenza di angioedema rispetto agli altri pazienti.

Come per altri ACE-inibitori, il perindopril sembrerebbe essere meno efficace nel ridurre la pressione arteriosa nei pazienti di colore, possibilmente a causa di una maggior prevalenza di stati di bassi livelli di renina nella popolazione ipertesa di colore.

Tosse:

È stato osservato l'insorgere di tosse in seguito all'uso degli ACE-inibitori. Tipicamente la tosse risulta non produttiva, persistente, e si risolve dopo la sospensione della terapia. La tosse indotta dagli ACE-inibitori deve essere considerata nell'ambito della diagnosi differenziale della tosse.

Chirurgia/Anestesia:

In pazienti che devono essere sottoposti a rilevanti interventi chirurgici o durante l'anestesia con agenti che causano ipotensione, il perindopril può bloccare la formazione di angiotensina II in seguito al rilascio compensativo di renina. Il trattamento deve essere sospeso un giorno prima dell'operazione. Se si verifica ipotensione riconducibile a questo meccanismo, questa può essere corretta mediante aumento della volemia.

Iperkalemia:

Si sono riscontrati aumenti dei livelli sierici di potassio in alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, perindopril compreso. Fattori di rischio per l'insorgere dell'iperkalemia includono insufficienza renale, peggioramento della funzionalità renale, età (maggiore di 70 anni), diabete mellito, eventi intercorsi quali disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e uso concomitante di diuretici risparmiatori del potassio (ad es. spironolattone, eplerenone, triamterene, amiloride), uso di integratori di potassio o sostituti del sale che contengono potassio. Sono inoltre più a rischio quei pazienti che assumono altri farmaci associati all'aumento del potassio serico (ad es. eparina). L'uso di integratori per il potassio, di diuretici risparmiatori del potassio, o l'uso di sostituti del sale contenenti potassio nei pazienti con insufficienza renale può portare all'iperkalemia, la quale può

causare serie aritmie, spesso fatali. Se l'uso concomitante dei medicinali suddetti fosse ritenuto opportuno, si raccomanda il monitoraggio regolare del potassio sierico (vedere sezione 4.5).

Pazienti diabetici:

In pazienti diabetici trattati con antidiabetici orali o insulina, il controllo della glicemia deve essere tenuto sotto monitoraggio stretto nel primo mese di trattamento con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.5).

Litio:

Il concomitante trattamento con litio e perindopril non è generalmente consigliato (vedere paragrafo 4.5).

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio:

La combinazione di perindopril e diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio non è generalmente consigliato (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza:

La terapia con ACE-inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. A meno che la continuazione della terapia con ACE-inibitori sia ritenuta essenziale, le pazienti che intendono iniziare una gravidanza devono passare ad un trattamento anti-ipertensivo alternativo, per il quale sia stato comprovato il profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza.

Qualora venga diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se necessario, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Eccipienti:

A causa della presenza di lattosio, i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o deficienza di Lapp lattasi non devono assumere il medicinale.

4.5 Interazioni con altri prodotti medicinali e altri tipi di interazione

Diuretici:

In pazienti in terapia diuretica e in particolare pazienti sottoposti a deplezione di volume e/o di sale, si può verificare un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa dopo l'inizio della terapia con ACE-inibitori. La possibilità di insorgenza di effetti ipotensivi può essere ridotta con la sospensione del diuretico, con l'aumento della volemia o con l'assunzione di sale prima di iniziare la terapia ad un dosaggio ridotto e progressivamente crescente del perindopril.

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio:

Sebbene i livelli sierici di potassio rimangano solitamente entro i normali limiti, in alcuni pazienti trattati con il perindopril si può manifestare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori di potassio (ad es. spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale che contengono potassio possono indurre aumenti significativi del potassio sierico. Il trattamento concomitante con il perindopril e i medicinali sopra menzionati non è di conseguenza raccomandato (vedere paragrafo 4.4). Nel caso in cui venga indicato un uso concomitante giustificato da una dimostrata ipokaliemia, si raccomanda estrema cautela e uno stretto monitoraggio del potassio sierico.

Litio:

Sono stati osservati aumenti reversibili nelle concentrazioni sieriche di litio ed episodi di tossicità durante la somministrazione concomitante di litio e di ACE-inibitori. L'impiego concomitante di diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità indotta da litio e incrementare ulteriormente il rischio già elevato di effetti tossici indotti da litio associato agli ACE-inibitori. L'impiego del perindopril in associazione con il litio non è consigliato, ma, qualora l'associazione fosse

necessaria, si deve eseguire un accurato monitoraggio dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), inclusa aspirina ≥ 3 g/die:

Una diminuzione dell'effetto anti-ipertensivo può verificarsi qualora un ACE-inibitore venga somministrato contemporaneamente ad un farmaco anti-infiammatorio non steroideo (ad es. acido acetilsalicilico in regime di dosaggio anti-infiammatorio, inibitori della COX-2 e FANS non selettivi). Inoltre, l'uso concomitante di FANS e ACE-inibitori può determinare un aumento del rischio di peggioramento della funzionalità renale, fino ad una possibile insufficienza renale acuta e ad un aumento del potassio sierico, specialmente in pazienti con pre-esistente bassa funzionalità renale. Tale combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere idratati adeguatamente e la funzionalità renale deve essere monitorata dopo l'inizio di tale terapia, e successivamente, a intervalli regolari.

Agenti antipertensivi e vasodilatatori.

L'uso concomitante di questi medicinali può aumentare gli effetti ipotensivi del perindopril. L'impiego concomitante di nitroglicerina e altri nitrati, o altri vasodilatatori, può ulteriormente ridurre la pressione arteriosa.

Agenti antidiabetici:

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e di antidiabetici (insuline, medicinali ipoglicemizzanti orali) può aumentare l'effetto ipoglicemizzante con conseguente rischio di ipoglicemia. Questo fenomeno sembra verificarsi con maggiore probabilità durante le prime settimane di terapia combinata e nei pazienti con insufficienza renale.

Antidepressivi triciclici/Antipsicotici/Anestetici:

L'uso concomitante di alcuni prodotti medicinali anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici con gli ACE-inibitori può indurre un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.4).

Simpaticomimetici:

I medicinali simpaticomimetici possono ridurre l'effetto anti-ipertensivo degli ACE-inibitori.

Acido acetilsalicilico, trombolitici, beta-bloccanti, nitrati:

Il perindopril può essere assunto in concomitanza con acido acetilsalicilico (quando usato come trombolitico), trombolitici, betabloccanti e/o nitrati.

Oro:

Reazioni nitritoidi (i cui sintomi includono iperemia del viso, nausea, vomito e ipotensione) sono stati raramente osservati in pazienti in terapia con sali d'oro iniettabili (aurotiomalato di sodio) e concomitante terapia con ACE inibitori, incluso il perindopril.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza:

L'uso degli ACE-inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli ACE-inibitori è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve incremento del rischio.

A meno che la continuazione del trattamento con gli ACE-inibitori sia considerato indispensabile, le pazienti che intendono iniziare una gravidanza devono passare ad un trattamento anti-ipertensivo alternativo, per il quale sia stato comprovato il profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza.

Qualora venga diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se necessario, deve essere iniziata una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione ad ACE-inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia). (Vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE-inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto ACE-inibitori devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento:

Dato che non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Perindopril Pensa durante l'allattamento, Perindopril Pensa non è raccomandato e sono da preferirsi trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di neonati o prematuri.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Perindopril Pensa non interferisce direttamente sulla capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Tuttavia, in alcuni pazienti possono manifestarsi reazioni individuali riconducibili alla bassa pressione arteriosa, specialmente all'inizio del trattamento o in combinazione con altri medicinali anti-ipertensivi.

Di conseguenza la capacità di guidare veicoli o usare macchinari potrebbe risultare compromessa.

4.8 Effetti indesiderati

Durante il trattamento con il perindopril sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati, che sono stati classificati in base alla seguente frequenza: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rari ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) molto rari ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

	Comuni	Non comuni	Molto rare	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico			Diminuzione dell'emoglobina e dell'ematocrito, trombocitopenia, leucopenia/neutropenia, e casi di agranulocitosi o pancitopenia. In pazienti affetti da insufficienza congenita di G6PDH, sono stati riportati casi molto rari di anemia emolitica (vedere paragrafo 4.4).	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).
Disturbi psichiatrici		Disturbi dell'umore o del sonno		

Patologie del sistema nervoso	Mal di testa, capogiri, vertigine, parestesia		Confusione	
Patologie oculari	Disturbi visivi			
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Acufene			
Patologie vascolari	Ipotensione e effetti correlati all'ipotensione		Ictus, riconducibile probabilmente a eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4).	Vasculite
Patologie cardiache			Aritmia, angina pectoris e infarto miocardico riconducibile probabilmente a eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4).	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse, dispnea	Broncospasmo	Polmonite eosinofila, rinite	
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito, dolore addominale, disgeusia, dispepsia, diarrea, costipazione	Secchezza delle fauci	Pancreatite	
Patologie epatobiliari			Epatite sia citolitica o colestatica (vedere paragrafo 4.4).	
Patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea, prurito	Angioedema di viso, estremità, labbra, mucose, lingua, glottide e/o laringe, orticaria (vedere paragrafo 4.4).	Eritema multiforme	

Patologie muscoloscheletriche e del tessuto connettivo	Crampi muscolari			
Patologie renali e urinarie		Insufficienza renale	Insufficienza renale acuta	
Patologie del sistema riproduttivo e della mammella		Impotenza		
Patologie generali	Astenia	Sudorazione eccessiva		

Esami diagnostici:

Possono manifestarsi incrementi dell'urea ematica e della creatinina plasmatica, iperkalemia che scompare in seguito ad interruzione del trattamento, soprattutto in presenza di insufficienza renale, insufficienza cardiaca grave e ipertensione renovascolare.

In rari casi è stato evidenziato un aumento degli enzimi epatici e della bilirubina sierica.

Sperimentazioni cliniche:

Durante il periodo randomizzato dello studio EUROPA, sono state raccolte solo segnalazioni di eventi avversi gravi. Pochi pazienti hanno manifestato eventi avversi gravi: 16 (0,3%) dei 6.122 pazienti trattati con il perindopril e 12 (0,2%) dei 6.107 pazienti trattati con placebo. Tra i pazienti trattati con il perindopril, è stata osservata ipotensione in 6 pazienti, angioedema in 3 pazienti e arresto cardiaco improvviso in 1 paziente. Un numero maggiore di pazienti in trattamento con il perindopril, rispetto ai pazienti trattati con placebo, si è ritirato dallo studio a causa di tosse, ipotensione o altra intolleranza al perindopril, pari a 6,0% (n=366) e a 2,1% (n=129), rispettivamente.

4.9 Sovradosaggio

I dati relativi al sovradosaggio nell'essere umano sono disponibili solo in maniera limitata.

In caso di sovradosaggio i sintomi associati possono essere ipotensione, shock circolatorio, disturbi degli elettroliti, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiro, ansia e tosse.

Il trattamento consigliato nel sovradosaggio è l'infusione endovenosa di soluzione fisiologica (sodio cloruro 0,9%). In caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina con la testa rivolta verso il basso. Se possibile, si può considerare il trattamento con infusione di angiotensina II e/o l'iniezione endovenosa di catecolamine.

Il perindopril può essere eliminato dalla circolazione corporea mediante emodialisi (vedere paragrafo 4.4). Una terapia con pacemaker è indicata se la bradicardia è refrattaria alla terapia. I segni vitali, e le concentrazioni degli elettroliti sierici della creatinina devono essere monitorati frequentemente.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori, non associati, codice ATC: C09A A04.

Il perindopril è un inibitore dell'enzima che converte l'angiotensina I in angiotensina II (Enzima di Conversione dell'Angiotensina, ACE). L'enzima di conversione, o chinasi, è una esopeptidasi che consente sia la conversione di angiotensina I nel vasocostrittore angiotensina II, che la degradazione del vasodilatatore bradichinina in un eptapeptide inattivo. L'inibizione dell'ACE porta a una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di angiotensina II, che produce un aumento dell'attività plasmatica della renina (tramite inibizione del feedback negativo del rilascio di renina) e riduce la secrezione di aldosterone. Poiché l'enzima ACE inattiva la bradichinina, l'inibizione di tale enzima determina un aumento dell'attività dei sistemi circolanti e locali callicreina-chinina (e pertanto anche l'attivazione del sistema delle prostaglandine). È possibile che questo meccanismo contribuisca all'azione ipotensiva degli ACE-inibitori e che sia parzialmente responsabile di alcuni dei loro effetti collaterali (ad esempio, tosse).

Il perindopril agisce attraverso il suo metabolita attivo, il perindoprilato. Gli altri metaboliti non evidenziano inibizione dell'attività dell'enzima ACE *in vitro*.

Iperensione:

Il perindopril è attivo per tutti i gradi di ipertensione: lieve, moderata, grave; si osserva una riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica, sia in posizione supina sia in posizione eretta.

Il perindopril riduce la resistenza vascolare periferica, portando quindi a una riduzione della pressione arteriosa. Di conseguenza, il flusso sanguigno periferico aumenta senza alcun effetto sulla frequenza cardiaca.

Di norma, il flusso sanguigno renale aumenta, mentre la velocità di filtrazione glomerulare (VFG) rimane invariata.

L'attività antipertensiva è massimale tra le 4 e le 6 ore dopo una dose singola e rimane costante per almeno 24 ore: gli effetti minimi corrispondono all'incirca all'87-100% degli effetti massimi.

La diminuzione della pressione arteriosa si verifica rapidamente. Nei pazienti che rispondono, la normalizzazione si raggiunge entro un mese e persiste senza insorgenza di tachifilassi.

L'interruzione del trattamento non causa un effetto di rimbalzo.

Il perindopril riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

È stato confermato che, nell'essere umano, il perindopril mostra proprietà vasodilatatorie. Migliora l'elasticità delle grandi arterie e diminuisce il rapporto media/lume delle piccole arterie.

Una terapia aggiuntiva con un diuretico tiazidico produce una sinergia di tipo additivo. La combinazione tra un ACE-inibitore e un diuretico tiazidico diminuisce anche il rischio di ipokalemia indotto da trattamento con i diuretici.

Insufficienza cardiaca:

Perindopril riduce il lavoro cardiaco tramite una diminuzione del pre-carico e del post-carico.

Studi condotti su pazienti con insufficienza cardiaca hanno dimostrato:

- diminuzione della pressione di riempimento ventricolare sinistro e destro;
- diminuzione della resistenza vascolare periferica totale;
- aumento della gittata cardiaca e indice cardiaco migliorato.

Nell'ambito di studi comparativi, la prima somministrazione di 2 mg di Perindopril ter-butillamina a pazienti con insufficienza cardiaca da lieve a moderata non era associata a riduzione significativa della pressione arteriosa, se messa a confronto con placebo.

Pazienti affetti da coronaropatia arteriosa stabile:

Lo studio EUROPA è una sperimentazione clinica multicentrica, internazionale, randomizzata, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 4 anni.

Dodicimiladuecentodiciotto pazienti (12.218) di età superiore a 18 anni sono stati randomizzati con perindopril 8 mg (n=6.110) o placebo (n=6.108).

La popolazione in studio presentava evidenza di coronaropatia senza alcuna evidenza di segni clinici di insufficienza cardiaca. Nel complesso, il 90% dei pazienti aveva avuto in precedenza un infarto del miocardio e/o una precedente rivascolarizzazione coronaria. La maggior parte dei

pazienti ricevevano il medicinale in studio, in aggiunta alla terapia convenzionale, inclusi inibitori piastrinici, agenti lipidi-riducenti e betabloccanti.

Il criterio di efficacia principale era quello composito di mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e/o arresto cardiaco con rianimazione efficace. Il trattamento con il perindopril ter-butilammina 8 mg (equivalente a 10 mg perindopril arginina) una volta al giorno ha determinato una riduzione assoluta significativa dell'endpoint primario di 1,9% (riduzione del rischio relativo del 20%, 95%CI [9,4; 28,61 - p<0,001]).

In pazienti con infarto del miocardio e/o rivascolarizzazione, è stata osservata una riduzione assoluta del 2,2% corrispondente a una RRR di 22,4% (95%CI [12,0; 31,61 - p<0,001]) nell'endpoint primario rispetto a placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione orale, l'assorbimento del perindopril è rapido e la concentrazione di picco è raggiunta entro 1 ora. L'emivita plasmatica del perindopril è di 1 ora.

Il perindopril è un pro-farmaco. Circa il 20% della quantità totale del perindopril assorbito raggiunge il circolo sanguigno sottoforma del metabolita attivo, il perindoprilato. Oltre al perindoprilato attivo, il perindopril dà luogo a cinque metaboliti, tutti inattivi. La concentrazione plasmatica di picco del perindoprilato si raggiunge entro le 3-4 ore.

Poiché l'assunzione di alimenti diminuisce la conversione a perindoprilato, e perciò la biodisponibilità, il perindopril deve essere somministrato per via orale in una dose singola mattutina prima del pasto.

E' stata dimostrata una correlazione lineare tra la dose di perindopril e la sua esposizione plasmatica.

Il volume di distribuzione è di circa 0,2 l/kg per il perindoprilato libero. Il legame alle proteine plasmatiche è del 20%, principalmente all'enzima di conversione dell'angiotensina, tuttavia in modo concentrazione-dipendente.

Il perindoprilato viene eliminato nelle urine, e l'emivita finale della frazione libera è di circa 17 ore, con il raggiungimento dello steady-state entro 4 giorni.

L'eliminazione del perindoprilato è ridotta nell'anziano, come anche nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale. Nell'insufficienza renale è auspicabile una regolazione del dosaggio a seconda del grado di compromissione (clearance della creatinina).

La clearance di dialisi del perindoprilato è pari a 70 ml/min.

Nel paziente cirrotico la cinetica di perindopril è modificata: la clearance epatica della molecola madre è ridotta della metà. Tuttavia, la quantità di perindoprilato formatasi non viene ridotta e non è pertanto necessaria alcuna regolazione della dose (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità orale cronica (su ratti e scimmie) l'organo bersaglio è il rene, con danno di tipo reversibile.

Non è stata osservata mutagenicità negli studi *in vitro* o *in vivo*.

Studi di tossicologia riproduttiva (su ratti, topi, conigli e scimmie) non hanno evidenziato segni di embriotossicità o teratogenicità. Tuttavia, la classe degli inibitori dell'enzima ACE ha mostrato un'induzione di effetti avversi sullo sviluppo tardivo del feto, determinando decesso fetale ed effetti congeniti in roditori e conigli: sono state osservate lesioni renali e aumento della mortalità peri- e post-natale.

Non è stata osservata carcinogenicità nell'ambito di studi a lungo termine condotti su ratti e topi.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio anidro;
Amido di mais;
Cellulosa microcristallina;
Talco;
Magnesio stearato (E470B).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a una temperatura superiore a 25°C. Conservare il prodotto nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister ALU – ALU:

Confezione:
30 compresse per astuccio, in blister ALU – ALU.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna precauzione particolare. Qualsiasi prodotto non utilizzato o suo scarto deve essere smaltito secondo i requisiti locali vigenti.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pensa Pharma S.p.A.
Via Ippolito Rosellini, 12
20124 Milano

8 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"8 mg compresse" – 30 compresse in blister AL/AL AIC n° 040971020/M

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

08/07/2011

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2011